Aus der Frauenklinik der Universität Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Siegert

Die Wirkung von schilddrüsenwirksamen Substanzen, Thyroxin, thyreotropes Hormon der Hypophyse und Dijodtyrosin auf die laktierende Mamma.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät

zu

Freiburg im Breisgau

von

GERHARD VON DÜSTERLHO
aus Magdeburg.

Buchdruckerei Heinrich Fahrer, Heidelberg-Handschuhsheim
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Professor Dr. Stühmer.
Referent: Professor Dr. Siegert.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Einleitung.

Der Wunsch, ein klinisch verwendbares Laktagogen zu bekommen, hat immer wieder zu Versuchen Anlaß gegeben. Wir wissen heute, daß die Brustdrüse sicher in Abhängigkeit von den Sexualhormonen steht. Welcher Art aber die verschiedenen Zusammenhänge sind, ist noch weitgehend ungeklärt. Die bisherigen Untersuchungen haben ergeben, daß von den zahlreichen Organen, die in Korrelation mit der Brustdrüse stehen, der Hypophyse und dem Ovarium eine Hauptrolle zukommt. Wie sich allerdings die Hypophyse und das Ovarium in die hormonale Beeinflussung der Mammateilen, und welche ihrer Hormone die wirksamen sind, darüber finden sich in den Untersuchungen der Autoren die widersprechendsten Angaben. Follikulin soll nach Bauer und Vintemberger das Wachstum der Mamma bewirken, wie es in der Vergrößerung der Brustdrüse während der Schwangerschaft gegeben ist; nach anderen Autoren (Moskowisz und De Jongh) soll es die Laktation hemmen. Das Corpus-luteum-Hormon bewirkt nach zahlreichen Autoren die Graviditätshyperplasie (Ancel, Bouin, O'Donoghue, Lane-Claypon, Starling, Foà, Biedl, Königstein, Steinach, Grueter). Es soll nach Grueter die Mamma für die Hypophysenvorderlappenwirkung sensibilisieren, nach Corner kommt ihm keinerlei Wirkung zu. Ingleby erzielte mit Corpus-luteum-Hormon eine starke Drüsenhyperplasie der Mamma. Später beschrieben dann Laqueur und De Jongh, wie man durch Follikulin die Brustdrüse zur Milchsekretion bringen kann. Sie konnten die Brustdrüse durch große Follikulingaben zum Wachstum anregen. Setzt man dann die Hormongaben sehr stark herab und injiziert ganz geringe Hormon-

mengen weiter, so kommt 2—3 Tage nach Absetzen der großen Hormonmengen die Laktation in Gang. Es konnte bei Erwachsenen, weiblichen wie männlichen Meerschweinchen die Milchsekretion ausgelöst und bis 40 Tage in Gang gehalten werden. Nach Fellner ist dieses Vorgehen nicht unbedingt nötig. Er erreichte auch Milchsekretion, indem er Hormondosen injizierte, die noch größer waren als die zum Wachstum der Mamma notwendigen. Holzknecht und Steinach schreiben den interstitiellen Zellen des Ovariums eine wichtige Rolle für die Brustdrüsenfunktion zu. Auf die laktagoge Wirkung der Hinterlappenextrakte wiesen bereits im Jahre 1910 Ott und Scott hin. Ihre Beobachtungen wurden von vielen Seiten bestätigt. Am Tier konnte Fauvet mit Hypophysenhinterlappenhormon Milchsekretion erzeugen, allerdings erst nachdem durch Ovarialhormon die Brustdrüse praeformiert ist. Turner und Corner konnten durch Injektion von Hinterlappenextrakten die Milchmenge steigern. Die Frage, ob es sich dabei um eine wahre Mehrbildung der Milch (Maxwell und Rothera) oder nur um eine beschleunigte und stärkere Auspressung der Milch (Schaefer) als Folge der Injektionswirkung handelt, ist noch nicht geklärt. Dietel glaubt, durch Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt (Pituglandol) die Milchmenge bei Wöchnerinnen mit schlechter Stillfähigkeit steigern zu können. In letzter Zeit hat der Hypophysenvorderlappen erneut an Bedeutung für die Beeinflussung des Drüsenparenchyms der Mamma gewonnen. Evans und Simpson konnten mit Hypophysenvorderlappenhormon bei kürzerer Behandlung Drüsenhyperplasie und Laktation, bei längerer Versuchsdauer Mammatumoren bei Ratten erzeugen. Diese Hypophysenvorderlappenwirkung wird bei kastrierten Ratten vermißt (im Gegensatz zu Corner). Die Untersuchungen von Stricker und Grueter, die über eine günstige Beeinflussung der Milchsekretion durch Hypophysenvorderlappenhormon berichten, wurden von Anselmino, Hoffmann und Herold wieder aufgenommen, und ihnen gelang der Nachweis eines spezifischen Laktagogons im Hypophysenvorderlappen. Sie konnten mit dem Hypophysenhinterlappenhormon keine Erfolge erzielen, isolierten aber aus dem Vorderlappen ein Laktationshormon, das die mit Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon vorbehandelte Mamma zur Laktation bringt. Diese Vorbehandlung mit den

genannten Hormonen entspricht der Entwicklung der Mamma in der Schwangerschaft. Es gelang sogar, die Brustdrüse des kastrierten männlichen Kaninchens durch Follikulin und Corpus-luteum-Hormon so umzugestalten und vorzubereiten, daß bei Zufuhr des Laktationshormons der Hypophyse die Milchsekretion einsetzte.

Aus all diesen Untersuchungen geht soviel hervor, daß im Mittelpunkt des hormonalen Geschehens die Hypophyse steht, und es ist als sicher anzusehen, daß die Entwicklung der Mamma zum laktierenden Organ von dieser innersekretorischen Zentrale direkt und indirekt über die Geschlechtsorgane oder aber nur durch letztere maßgeblich beeinflußt wird. Es wäre jedoch falsch, die Laktation lediglich als eine Folge der hormonalen Zusammenarbeit von Hypophyse und Geschlechtsdrüse oder der Ueber- oder Unterfunktion eines dieser beiden innersekretorischen Organe anzusehen und damit die ganze Frage der Laktation als gelöst zu betrachten. So glaubt Fellner, daß auch die Plazenta die Entwicklung der Mamma fördert, aber die Milchsekretion hemmt. Mit dem Wegfall der Plazenta hört die Hemmung auf und die Laktation setzt ein. Sie besteht dann weiter durch den Saugakt. Brühl wies bis zum 4. Tag nach der Geburt im Harn von Neugeborenen sexuale Hormone nach und nimmt an, daß das Verschwinden dieses Hormons bei der Frau die Milchsekretion auslöst. Winter erzeugt durch Prolan physiologisch wirksame Corpora lutea bei weiblichen, nicht schwangeren Kaninchen, d. h. es kommt zur Scheinschwangerschaft. Gleichzeitig kommt es auch zur Proliferation der Brustdrüse. Hier ist also die Hypophyse als übergeordnetes, das Ovar als direkt wirksames Organ gedacht. Winter sieht nun in der Verschiebung des Konzentrationsverhältnisses zwischen Ovarial- und Hypophysenhormon unter Beteiligung der vegetativen Zentren die Ursache für das Ingangkommen der Brustdrüsenfunktion. Aus all dem erkennt man, daß die Physiologie der Milchbildung noch ziemlich ungeklärt ist.

Alle biologischen Erscheinungen sind die Folge einer Vielzahl von Einzelvorgängen; die Störung eines Gliedes in dieser Kette bringt Ausfälle in irgend einer Richtung. Bei den innigen Wechselbeziehungen des gesamten innersekretorischen Systems ist es daher wahrscheinlich, daß durch die große Veränderung des Hormonspiegels im Blut, wie es in

der Schwangerschaft der Fall ist, die Tätigkeit anderer innersekretorischer Drüsen in irgend einer Form mit beeinflußt wird. Wie sich diese Tätigkeitsänderung der übrigen Drüsen am Organismus im Einzelnen auswirkt, ist noch ungeklärt. Bereits frühere Untersuchungen weisen darauf hin, daß bei der Mammafunktion dem Uterus (Fellner, Starling, Foges, Claypon), der Thymus (Fellner), der Thyreoidea (Zietschmann, Trautmann, Richmond), der Plazenta (Hamett, Krupski), dem Fetus (Lane, Claypon, Starling, Foà, Biedl, Koenigstein, Aschner und Grigorius, Frankl, Niclas) eine gewisse vielfach nur temporär begrenzte Bedeutung zukommt. Gerade die Schilddrüse ist in ihrer Tätigkeit besonders eng mit der Hypophyse und den Geschlechtsdrüsen verkoppelt und reagiert dementsprechend auf Störungen im hormonalen Gleichgewicht dieser Drüsen mit Aenderung ihrer Funktion. Welche Stellung die Schilddrüse in der Schwangerschaft und im Wochenbett einnimmt, das festzustellen ist nicht Aufgabe dieser Arbeit. Es soll nur darauf hingewiesen werden, daß es gut denkbar ist, wenn sich störende Einflüsse auf die Milchsekretion durch eine außergewöhnliche Funktion der Schilddrüse bemerkbar machen. Der schlechte Durchschnitt der Stillfähigkeit bei Wöchnerinnen in Kropfgegenden bestätigt diese Annahme (Siegert). Es ist weiter als Beweis anzuführen, daß durch Zufuhr von Thyroxin die Milchsekretion nachläßt und zum Stillstand kommt. Ott und Scott fanden, daß beim Tier die Milchbildung durch Thyreoideaverfütterung sehr herabgesetzt wird. Wir wissen ferner, daß bei Frauen mit Basedow oder mit basedowartigen Erscheinungen eine schlechte Stillfunktion vorhanden ist, daß man jedoch bei diesen Frauen bei Besserung des Basedow im Wochenbett wieder eine reichlichere Milchproduktion beobachten kann. Küstner folgert aus diesen Beobachtungen, daß es möglich sein muß, durch Unterdrückung der Schilddrüsenhyperfunktion, d. h. also durch Einschränkung der krankhaft vermehrten Ausschüttung von Schilddrüsenhormon, eine Steigerung der Milchbildung zu erreichen. Er gab daher Wöchnerinnen Schilddrüsengegenstoff in Form von Thyronorman und Dijodtyrosin (Roche) und will beobachtet haben, daß bei Frauen, die den Schilddrüsenschutzstoff erhielten, bereits am 2. Tag eine wesentlich größere Tagesmilchmenge vorhanden war als bei den Frauen ohne Schilddrüsenschutz-

stoff. Auch bei Frauen, die bei früheren Geburten garnicht oder nur ungenügend gestillt hatten, gelang es auf diese Weise, eine starke Zunahme der Milchbildung zu erzielen.

Aufgabe vorliegender Arbeit soll es sein, tierexperimentell zu prüfen, welche Eigenschaften schilddrüsenwirksame Substanzen auf die laktierende Mamma ausüben.

II. Methodik.

40 schwangere Meerschweinchen im Gewicht von 450 bis 750 g wurden in Serien eingeteilt.

Serie 1: Unbehandelte Normaltiere.

Serie 2: Die Tiere erhielten sofort nach dem Werfen 6 Tage lang täglich 0,5 mg Thyroxin (Hoffmann-la-Roche) subkutan injiziert.

Serie 3: Die Tiere erhielten sofort nach dem Werfen 6 Tage lang 100 M. E. thyreotropes Hormon der Hypophyse (Schering-Kahlbaum) intraperitoneal injiziert.

Serie 4: Die Tiere erhielten sofort nach dem Werfen täglich 0,025 mg Dijotyrosin (Hoffmann-la-Roche) per os.

Serie 5: Die Tiere erhielten sofort nach dem Werfen 6 Tage lang 100 M. E. thyreotropes Hormon (Schering-Kahlbaum) intraperitoneal injiziert. Dann wurde das thyreotrope Hormon abgesetzt, und die Tiere erhielten täglich 0,025 mg Dijotyrosin (Hoffmann-la-Roche) per os.

Es wurde darauf geachtet, daß bei den vergleichenden Serien die gleiche Anzahl von Jungen bei den Muttertieren war. Die Milchmenge der Tiere wurde in 5-tägigem Abstand durch Abdrücken der Milch gemessen, nachdem über Nacht 12 Stunden lang die Jungen entfernt waren. Ein Teil der Muttertiere wurde getötet, und die Brust- und Schilddrüsen wurden zur histologischen Untersuchung entnommen, in 10% Formol fixiert und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt (Paraffineinbettung).

Wir waren uns der Schwierigkeiten und Fehlermöglichkeiten dieser Art der Untersuchung voll bewußt. Physiologische Schwankungen der Schwangerschaft der Tiere und die Eigenheit, daß beim Meerschweinchen die Laktation eine gewisse untergeordnete Rolle spielt, weil die Jungen von

Anfang an mitfressen, mußte in Rechnung gezogen werden. Verwertbare Resultate konnten nur gewonnen werden nach Feststellung durchschnittlicher Normalwerte und durch genaues Einhalten der Versuchsbedingungen bei allen Versuchsserien. Dabei ergaben sich brauchbare Werte, die bei den einzelnen Serien immer nur um Weniges differierten (1 bis 1½ ccm der objektiven Milchmessung). Das Gewicht der Tiere wurde regelmäßig kontrolliert und kurvenmäßig aufgezeichnet. Ebenfalls wurde das Gewicht der Jungen jeden 2. Tag festgestellt.

Nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß Störungen im physiologischen Ablauf der Schwangerschaft eintreten, wenn mit der Behandlung längere Zeit vor der normalen Beendigung der Schwangerschaft begonnen wird, wurde in den Hauptversuchen immer erst nach dem Werfen der Tiere mit der Zufuhr der Mittel begonnen. Die Tiere wurden bei reichlicher Rüben-Heunahrung im Keller in Einzelkäfigen gehalten. Die Versuchszeit erstreckte sich von März bis August.

III. Ergebnisse.

Serie 1. Die Normaltiere unterliegen nach dem Wurf einem geringen, vorübergehenden, gleichmäßigen Gewichtsabfall. Die in der oben beschriebenen Weise gewonnene Milchmenge beträgt am 5. Tag nach dem Wurf durchschnittlich 6 ccm, hält sich auf dieser Höhe längere Zeit konstant und ist nach 40 Tagen noch in einer Menge von 2 ccm abzudrücken. Das histologische Bild der Mamma zeigt sehr gut entwickelte Acini, das Drüsenepithel ist hoch, zylindrisch, das Protoplasma der Zellen schaumig, vacuolig. Die Drüsen sind überall mit reichlich Sekret angefüllt, das auch in den Ausführungsgängen überall reichlich nachweisbar ist.

Serie 2. Die mit Thyroxin behandelten Tiere weisen bereits nach 5 Tagen deutliche Zeichen der Thyreotoxikose auf (Gewichtsverlust, frequenter Herzschlag). Entsprechend dem Gewichtsverlust versiegt die Milch von Tag zu Tag mehr und ist am 5. Tag nach dem Werfen kaum noch nachweisbar. Erholt sich das Tier nach Absetzen des Thyroxins wieder, so ist mit dem Anstieg des Gewichts auch in beschränktem Maße wieder Milch nachzuweisen, die aber trotz des Saugreizes durch die Jungen etwa am 10. Tag endgültig versiegt. Mit

der fortlaufenden Behandlung verschwindet am 6. oder 7. Tag nach dem Wurf die Milchsekretion vollständig.

Histologisch zeigt die Milchdrüse sehr kleine Drüsenfollikel mit flachem Epithel. Nur an wenigen Stellen ist noch Sekret nachweisbar, die Ausführungsgänge sind fast völlig frei von Sekret.

Serie 3. Die mit dem thyreotropen Hormon der Hypophyse behandelten Tiere weisen in ihren Gewichts- und Milchkurven gleiche Erscheinungen auf wie die Thyroxintiere. Die toxische Komponente des Thyroxins fehlt aber; jedenfalls erholen sich die Tiere leichter und schneller, wenn man mit dem 5. Tag nach dem Werfen mit der Behandlung aufhört. Die Milchsekretion ist nach 5 Tagen nahezu zum Versiegen zu bringen. Das Gewicht der Tiere sinkt sehr schnell ab; nur ist die Wirkung der Behandlung nicht so von der Größe der Dosis abhängig. Es handelt sich eben mehr um ein biologisches Eingreifen in den Organismus. Gibt man das Mittel über den 5. Tag hinaus, so versiegt die Milchsekretion ebenfalls endgültig; unterbreche ich die Behandlung am 5. Tag, so erholt sich die Laktation parallel mit der Beruhigung des Allgemeinbefindens des Tieres, versiegt aber trotz des Saugreizes der Jungen etwa am 20. Tag, nachdem die Milchmenge bis zu diesem Zeitpunkt nur einen Bruchteil der Milchmenge von Normaltieren betrug (Kurve).

Das histologische Bild der Milchdrüse gleicht völlig dem des Thyroxintieres. Ganz parallel zum äußeren Verhalten des Tieres sehen wir am histologischen Bild der Schilddrüse ein hochaktives Organ, das ganz der Basedowschilddrüse gleicht: Hohes, zylindrisches Epithel der Follikel, welches z. T. mehrreihig ist, starke Blutfülle des Organs, reichliche Kolloidausschwemmung.

Serie 4. Die Milchmenge der mit Dijodtyrosin behandelten Tiere weist in den ersten 10—15 Tagen auffallende Verschiedenheiten auf. Ein Tier hat eine sehr gute Sekretion (7 ccm), bei 3 Tieren finden sich sehr gute aber doch noch normal zu nennende Werte (6 ccm), die übrigen weisen außerordentlich geringe Milchmengen auf (2 ccm). Verfolgt man die Milchkurve über den 15. Tag hinaus, so sieht man, daß die Milchproduktion bei allen Tieren, auch bei denen mit anfänglich sehr guter Milchproduktion, erheblich absinkt gegenüber der Milchkurve des unbehandelten Normaltieres und schließlich auch früher versiegt. Das Gewicht der Tiere

zeigt nach anfänglichem Abfall eine Zunahme, mit der aber die Milchsekretion nicht parallel geht, im Gegenteil, es erfolgt trotz Gewichtserhöhung Abnahme und vorzeitiges Versiegen der Milch.

Histologisch zeigt die Milchdrüse gut entwickelte Acini. Die Drüsenfollikel sind nur z. T. mit Sekret gefüllt, das Epithel ist flacher als bei der normalen Mamma, es färbt sich intensiv, zeigt nur wenig schaumiges Protoplasma. Die Zellen springen nicht stark ins Lumen der Follikel vor; dadurch erscheinen die Follikel weiter und größer als normal. Das histologische Bild der Schilddrüse ist typisch. Das endothelartige Epithel der Follikel, der Kolloidreichtum der Follikel, die geringe Blutfülle des ganzen Organs deuten auf eine Ruhigstellung der Schilddrüse hin.

Serie 5. Durch Zufuhr von thyreotropem Hormon erzeugten wir einen thyreotoxischen Zustand, wie er in Versuch 3 geschildert wurde, worauf die Milchmenge bis zum 5. Tag nach dem Werfen fast völlig versiegt. Wird das thyreotrope Hormon jetzt abgesetzt und Dijodtyrosin 0,025 mg per os gefüttert, macht sich ein schnelles Ansteigen der Milchsekretion bemerkbar. Normalwerte werden allerdings niemals erreicht; auch die Laktationsdauer ist gegenüber den Normaltieren eingeschränkt. Der starke Gewichtssturz, der nach der Behandlung mit thyreotropem Hormon eintritt, wird sofort aufgehalten und zum größten Teil wieder ausgeglichen, wenn Dijodtyrosin gefüttert wird. Gleichzeitig verschwinden die thyreotoxischen Symptome besser, indem die Erholung der so behandelten Tiere unvergleichlich schneller erfolgt als bei den nicht mit Dijodtyrosin nachbehandelten Tieren der Serie 3.

Zusammenfassend ist also zu sagen: Während der Behandlung der Tiere mit den genannten schilddrüsenwirksamen Substanzen setzt eine Aenderung in der Laktationsdauer und in der täglichen Milchmenge gegenüber unbehandelten Normaltieren ein. Durch alle Mittel wird im Durchschnitt eine Verschlechterung der Brustdrüsenfunktion hervorgerufen. Die Thyroxinbehandlung und die Zufuhr von thyreotropem Hormon decken sich im Prinzip in ihrer Wirkung auf die Laktation (Kurve 3 bis A), nur ist das Thyroxin als tägliche Injektion und in der notwendigen Menge gleichzeitig auch eine Giftkomponente für das Tier. Mit der Behandlung ist am 6. spätestens 7. Tag ein Versiegen der Milchsekretion zu

erzielen, was kurvenmäßig nicht weiter dargestellt wurde, um die Uebersichtlichkeit der gesamten Kurven nicht zu verringern. Einzig und allein die nur mit Dijodtyrosin behandelten Tiere zeigen die schon beschriebene auffallende Verschiedenheit der Wirkung auf die Milchmenge (Kurve 2). Eine Erklärung dafür geben wir später. Absolut regelmäßig ist die Erscheinung, daß vom 15. Tag ab spätestens die Milchmengen der gut oder schlecht durch die Behandlung mit Dijodtyrosin laktierenden Tiere sich soweit einander genähert haben, daß einheitlich von einer bestimmten Milchmenge gesprochen werden kann, die aber eindeutig erheblich unter Normalwerten laktierender Meerschweinchen liegt. Die sich in den ersten 15 Tagen geradezu extrem widersprechenden Milchmengen bei der Dijodtyrosinreihe geben zusammengezogen wieder einen Unterwert gegenüber der Normalkurve. Zwangsläufig ergab sich nun aus dem histologischen Bild der Schilddrüsen bei den mit Dijodtyrosin und den mit thyreotropem Hormon behandelten Tieren, daß man versuchte, die Wirkung des einen Mittels mit dem anderen zu kupieren. Wir erinnern, daß einmal ein hochaktives Organ, das andere Mal eine Ruhigstellung der Schilddrüse nach dem histologischen Bild festgestellt werden durfte. Bis zum Pfeil A wird thyreotropes Hormon gegeben, mit dem Pfeil B setzt nach Absetzen des ersteren die Behandlung mit Dijodtyrosin ein. Andererseits wird zur Kontrolle eine Tierreihe von A ab nicht mehr behandelt (Kurve 3). Der Unterschied in der Wirkung auf die Milchsekretion ist augenscheinlich bei Betrachtung der Kurvendarstellung.

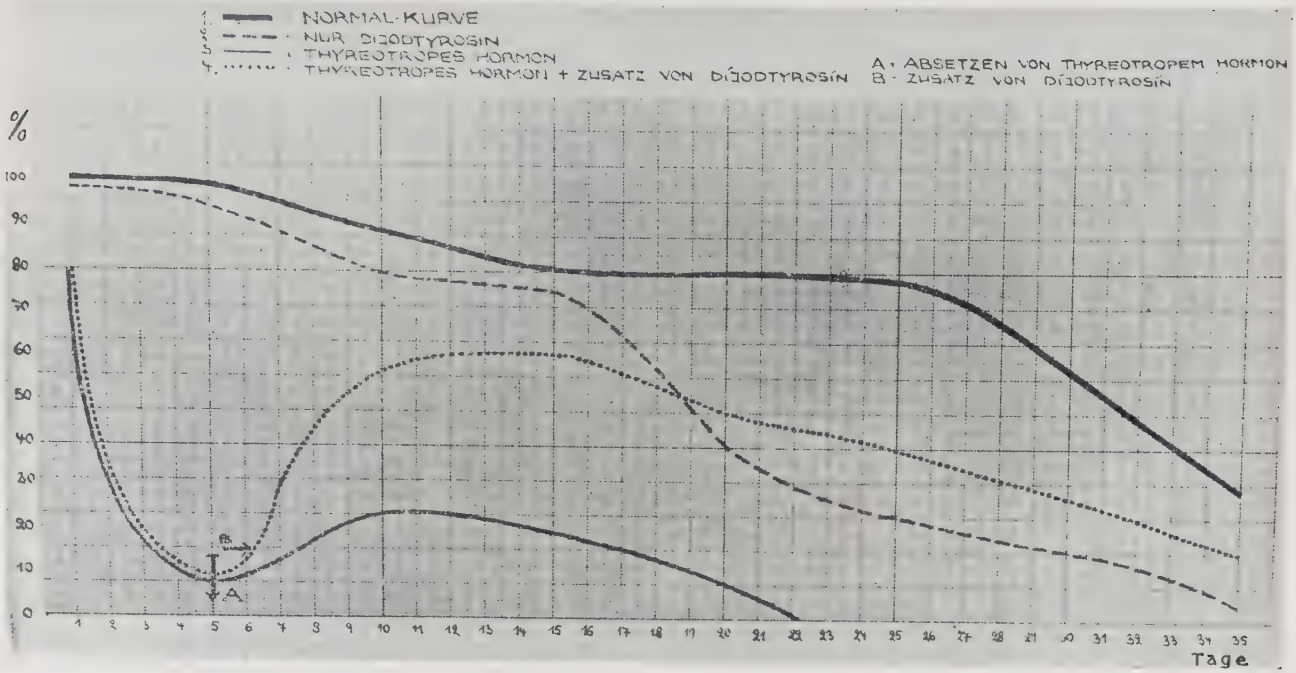
IV. Schlußbetrachtung.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse sieht man, daß es gelingt, mit schilddrüsenwirksamen Substanzen im Tierexperiment Aenderungen der Laktation zu erzielen. Bei Betrachtung der Milchkurven fällt zunächst auf, daß Thyroxin und thyreotropes Hormon die Laktation gleichsinnig beeinflussen, d. h. erzeugt man mit diesen Mitteln einen thyreotoxischen Zustand des Tieres, der sich leicht am Gewichtsverlust, der Pulsfrequenz, der Unruhe der Tiere feststellen läßt, so kommt es in kürzester Zeit zum Versiegen der Milch. Diese intensive und rasche Wirkung erklärt sich zum Teil daraus, daß Tiere

während und nach der Schwangerschaft auf Zufuhr von Schilddrüsenhormon mit einer besonders starken Stoffwechselerhöhung reagieren. Eine Feststellung des Grundumsatzes unterblieb, da es nicht zum Thema der Arbeit gehörte. Das Schilddrüsenhormon scheint durch Veränderung der Stoffwechsellage den Laktationsmechanismus entscheidend zu beeinflussen (Siegert). Von den zahlreichen Veränderungen des Stoffwechsels bei Schilddrüsenhormonzufuhr (Glykogenschwund der Leber, Abnahme des Körperfettes, Erhöhung der Stickstoffabgabe, erheblicher Energiemehrverbrauch bei der Arbeit usw.) erscheint uns die Veränderung des Wasser- und Salzstoffwechsels eine der wesentlichsten Faktoren zu sein. Es kommt bei stärkerer Schilddrüsenwirkung infolge vermehrter Wasser- und Salzdurchlässigkeit der Kapillarendothelien zu einer Salz- und Flüssigkeitsentziehung aus dem Gewebe und zu einer vermehrten Ausscheidung durch die Niere (Harnflut). Diese Flüssigkeitsverarmung muß die Laktation beeinflussen, denn wir wissen aus klinischer Erfahrung, daß die Milchsekretion der Wöchnerinnen durch reichliche Flüssigkeitszufuhr gehoben werden kann, und daß andererseits Flüssigkeitsentziehung ein Nachlassen der Milchproduktion zur Folge hat. Jedoch spielen auch noch andere Faktoren des geschädigten Stoffwechsels eine Rolle. Wie weit das schilddrüsenwirksame Sekret die Sekretion selbst angreift, wissen wir nicht sicher. Jedoch geht aus den Versuchen von Asher, der bei Schilddrüsenmangel weitgehende Störung der Haematopoese, der Phagocytose von Exsudatleukocyten, Verminderung der Permeabilität der Zellen fand, hervor, daß das Schilddrüsenhormon die spezifische Zelltätigkeit beeinflußt. In dieser Richtung sind wohl auch die Versuche von Ukita und Yoshitomi zu deuten, die bei Verfütterung von Schilddrüse eine weitgehende Rückbildung der Milchdrüse laktierender Kaninchen fanden.

Die Wirkung des Thyroxins auf den Wasserhaushalt des Körpers hat man sich klinisch zu Nutze gemacht, um pathologische Flüssigkeitsansammlungen in den Geweben zu mobilisieren und auszuschwemmen. Kraul, Fekete, Wachtel, Dietel u. a. haben auf die Behebung von Milchstauungen durch Verabfolgen von Thyroxin aufmerksam gemacht. Vollkommen gleichsinnig wirkt das thyreotrope Hormon, das bis jetzt therapeutisch bei Behebung von Milchstauung noch nicht verwendet wurde. Es hat aber den Nach-

Vergleichende Kurve der Milchmengen in % umgerechnet und dargestellt.



teil, daß es nicht per os zugeführt werden kann wie das Thyroxin. Vom Tierversuch aus betrachtet wäre es in seiner Wirkung auf den Organismus vorzuziehen. Der Gewichtsverlust ist nicht so stark wie nach Verabfolgen von Thyroxin. Beim Aufhören mit dieser Behandlungsweise verschwinden die thyreotoxischen Erscheinungen schneller; die Tiere erholen sich schneller. Trotzdem erfolgt aber der Rückgang der Milch genau so schnell wie beim Thyroxin.

Welche Stellung das Dijodtyrosin in seiner Wirkung auf die Schilddrüse einnimmt, ist bis heute noch unbekannt. Wir wissen heute nur sicher, daß mit Dijodtyrosin bei hyperthyreotischen Zuständen gute Resultate erzielt werden (Buresch, Abelin), und daß der Angriffspunkt des Dijodtyrosin dabei wahrscheinlich in der Hypophyse liegt (Loeser). Im Tierexperiment gelingt es so, die Schilddrüsenfunktion ruhig zu stellen und die thyreotoxischen Erscheinungen zum Verschwinden zu bringen. Verfolgen wir diese Beobachtung in unseren Versuchen der Serie 5, so sieht man, daß nach Absetzen des thyreotropen Hormons bei Zufütterung von Dijodtyrosin die durch ersteres hervorgerufene Wirkung schneller aufgehoben wird, als wenn man nach Aufhören dieser Behandlung den Tierorganismus sich selbst überläßt. Die Milchmenge steigt schneller, steigt höher an, und die Sekretion hält sich zeitlich länger. Das schnelle Ansteigen des Gewichtes zeigt uns auch an, daß thyreotoxische Symptome im Verschwinden sind. Die extreme Verschiedenartigkeit der Wirkung des Dijodtyrosins in den ersten 15 Tagen der Laktation ist ohne Zweifel auffallend; aber niemals war eine Förderung der Milchmenge bei längerer Zufuhr des Dijodtyrosins festzustellen, sondern vom 15. Tag ab liegen die Milchmengen aller mit Dijodtyrosin behandelten Tiere erheblich unter der Norm Unbehandelter. Diese Medikation hat also einmal Erfolg, einmal nur Schaden hervorgebracht; auf jeden Fall führt sie zu keinem Erfolg bei längerer Zufuhr des Dijodtyrosins. Wie lassen sich dafür Erklärungen finden? Wie oben erwähnt gelingt es, durch Dijodtyrosin die Schilddrüse ruhig zu stellen (histologisches Bild). Dieselbe Auffassung konnte auch Loeser zum Ausdruck bringen. Es gibt leicht und schwer ansprechbare Schilddrüsen (Loeser); das geht sogar aus eigenen Erfahrungen bei den Tierversuchen hervor. Es gibt Tiere, bei denen eine einmalige Zufuhr thyreotropen Hormons denselben Effekt hervorbringt

wie bei anderen Tieren tägliche Injektionen. Man kann also bei jeder Schilddrüse von einem bestimmten Funktionszustand sprechen, der den Gesamtorganismus noch nicht krank macht, der aber auf der einen Seite vom Hyperthyreodismus, auf der anderen Seite vom Hypothyreodismus begrenzt ist. Führt nun das Dijodtyrosin anfänglich zu einer geringen Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion, so kann sich die Behandlung günstig auswirken; bei längerer Behandlung erreichen wir eine Unterfunktion und damit die schon oben beschriebene zu erwartende schlechte Wirkung auf die Stillfähigkeit. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, diese Gedankengänge weiter auszuführen und zu beweisen. Der Erfolg der Dijodtyrosinbehandlung in unseren Tierversuchen der Serie 5 läßt sich auch für diese Erklärung heranziehen. Praktisch bedeuten diese Beobachtungen, daß es bei hyperthyreoiden Zuständen im Wochenbett gelingen kann, eine Verbesserung der Milchsekretion durch Verabfolgung von Dijodtyrosin zu erzielen. Das Dijodtyrosin kann aber nur bei sicher nachgewiesener Mehrsekretion der Schilddrüse einen Sinn und Zweck haben. Bei normaler Schilddrüsenfunktion hat Dijodtyrosin im Tierexperiment sicher keinen verbessernden Einfluß, es kommt im Gegenteil bei zu langer Anwendung zu einem vorzeitigen Versiegen der Milch. Eine schematische Therapie, wie sie K ü s t n e r mit Dijodtyrosin vorgeschlagen hat, kann für uns nach diesen Ergebnissen nicht in Frage kommen. Aufgabe der Klinik ist es, sich in jedem Falle ein Bild von dem Funktionszustand der Schilddrüse zu machen.

V. Zusammenfassung.

Durch Verabfolgung von Thyroxin und thyreotropem Hormon der Hypophyse wird die Laktation gehemmt und die Milch frühzeitig zum Versiegen gebracht.

Die Verabfolgung von Dijodtyrosin kann anfänglich eine verbessernde Wirkung auf die Milchsekretion haben, später dann (15. Tag nach dem Wurf) wird die Milchmenge bei allen Tieren deutlich gegen die Norm unbehandelter Normaltiere herabgesetzt und schließlich ein früheres Versiegen der Milch erzielt.

Die durch Zufuhr von thyreotropem Hormon der Hypophyse nahezu zum Versiegen gebrachte Milchsekretion lak-

tierender Meerschweinchen wird durch Dijodtyrosinbehandlung wieder in Gang gebracht. Ohne diese zusätzliche Behandlung erholt sich die Milchbildung ebenfalls, die Milchmenge ist aber unvergleichlich geringer und die Laktationsdauer ganz erheblich herabgesetzt.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Siegert für die Ueberlassung des Themas und Herrn Dr. Grumbrecht für seine bereitwillige Unterstützung herzlich zu danken.

Literaturangaben.

Abelin, Kliwo 1931 Bd. 48. S. 2205.
Ancel et Bouin, 1. Il. Phys. et Path. Générale 12 (1910).
2. C. r. Assoc. des Anat. Strasbourg, 1924.
Anselmino, Hoffmann u. Herold, Zbl. f. Gynäk. 1934. S. 2770.
Aschner und Grigorius, 1. Zbl. f. Gynäk. 1913 p. 1177.
2. Arch. f. Gynäk. 94 p. 766.
Bauer, Med. Klinik 1931 H. 37/38.
Biedl und Königstein, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 8 (1910).
Bouin (siehe Ancel und Bouin).
Brühl, Kliwo 1929, S. 1766.
Buresch, Münch. Med. Wochenschrift 1934, Nr. 9, S. 320.
Claypon (siehe Lane, Claypon und Starling).
Corner, Amer. J. Physiol 95 (1930).
Corner, re. Ber. Gynäk. 19, 538.
Dietel, Zbl. f. Gynäk. Nr. 21 (1933).
Evans und Simpson, Amer. J. Physiol 1931 (98).
Fauvet, Zbl. Gynäk. 12, 757 (1932).
Fekete, Orv. Hetil (ung.) 1931, Nr. 41.
Fellner, Zit. nach Grüter (3) und Münch. Med. Wsch. 1931, S. 139, und Kliwo 1931, S. 1164.
Foa, Zbl. Biol. 8 (1910).
Foges, Zi. nach Grüter (3).
Grüter, 1. Schweiz. Arch. Tierheilk. 68.
2. Arch. Frauenkunde und Konstitutionsforschung 16 (1930).
3. Münch. tierärztliche Wschr. 80, Nr. 52.
Grüter und Strichner, Kliwo 1929, S. 2322.
Hamett, Endocrinol. and Metabolism. 2 New York and London.
Holzknecht (siehe Steinach und Holzknecht).
Ingleby, Arch. of. Path. 8 (1929).
De Jongh, Acta Brevia Neerlandica 3, Nr. 3/4.
Königstein (siehe Biedl und Königstein).

Kraul, Zbl. f. Gynäk. 1928, Nr. 14.
Krupski, Schweiz. Arch. f. Tierheilk. 67 (1926).
Küstner, Münch. Med. Wschr. 1934, S. 1261.
Lane, Claypon und Starling, Proc. roy. Soc. Lond. 77 (1905).
Laqueur und De Jongh, Kliwo 1928, Nr. 39 und 1930, Nr. 50.
Loeser, Kliwo 1935, Nr. 1, S. 4—6.
Maxwell und Rothera, Amer. J. Physiol 49, S. 438 (1915).
Moskowisz, Arch. klin. Chir. 142.
Niclas, Monatsschr. f. Geburtsk. Ergänzungsheft 1913, S. 60.
O'Donoghue, Zit. nach Grüter (3).
Ott und Scott, Proc. Soc. Soc. exp. Biol. a. Med. 7 (1910).
Richmond, Zit. nach Grüter (3).
Schaefer, Zit. nach Trendlenburg: Die Hormone 159 (1929).
Siegert, Zbl. f. Gynäk. 1935, Nr. 43, S. 2530.
Starling (siehe Lane Claypon and Starling).
Steinach, Zbl. Physiol. 27 (1913).
Steinach und Holzknecht, Arch. Enter. mechan. 42 (1916).
Stricker und Grüter, 1. C. r. Soc. Biol. Paris 104 (1928).
2. C. r. Soc. Biol. Paris 104 (1929).
Trautmann, Pflügers Archiv 177.
Turner, ref. Ber. Gynäk. 18, S. 854.
Ukity und Yoshitomi, Zit. nach Trendlenburg.
Wachtel, Zbl. Gynäk. 1929, Nr. 987.
Wieser, Arch. f. Gynäk. 1931, 154, Heft 3.
Winter, Zschr. f. Geburtshilfe 101, S. 196 (1931) und Arch. f. Gynäk. 151, S. 201 (1932).
Vintemberger, 1. Archives de Biolog. 33 (1925).
2. Zit. nach Ancel und Bouin, C. r. Soc. Biol. Paris 66 (1904).
Zietschmann, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 33 (1907).

Lebenslauf.

Am 13. 3. 1910 wurde ich in Magdeburg geboren. Dort besuchte ich das Realgymnasium und bestand Ostern 1930 das Abiturientenexamen. Anschließend wandte ich mich dem medizinischen Studium zu und besuchte die Universitäten Hamburg und Heidelberg; auf letzterer schloß ich die vorklinischen Semester ab. Ich setzte die Studien dann in Innsbruck, Berlin, München und Freiburg fort und legte dort im Herbst 1935 die Prüfung für das Staatsexamen ab.

Gerhard von Düsterlho.